

0- 769678

На правах рукописи

АЛЕХИНА АНАСТАСИЯ ИВАНОВНА

**Синтез и свойства полифункциональных
фосфорсодержащих аминосоединений**

02.00.03 – органическая химия

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание ученой степени
кандидата химических наук

Казань-2008

Работа выполнена в Казанском государственном технологическом университете

Научный руководитель: доктор химических наук, профессор
Газизов Мукайтис Бариевич

Официальные оппоненты: доктор химических наук, профессор
Пудовик Михаил Аркадьевич

доктор химических наук, профессор
Никитина Лилия Евгеньевна

Ведущая организация: Казанский государственный университет
имени В.И. Ульянова-Ленина

Защита состоится 16 мая 2008 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 212.080.07 при Казанском государственном технологическом университете по адресу: 420015, Казань, ул. К. Маркса, 68, А-330.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Казанского государственного технологического университета

Электронный вариант автореферата размещен на сайте Казанского государственного технологического университета: <http://www.kstu.ru/>

Автореферат разослан «5» апреля 2008 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета,
кандидат химических наук



Захаров В.М.

НАУЧНАЯ БИБЛИОТЕКА КГУ



0000431891

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность работы. Химия фосфорсодержащих аминоксоединений является бурно развивающейся областью органической химии. Огромный интерес к ним связан с обнаружением широкого спектра практически полезных свойств, которыми они обладают. Они проявляют разнообразную биологическую активность, выступают в качестве моно-, би- и полидентатных лигандов в комплексных соединениях, обладают экстракционными свойствами (ионов металлов), являются переносчиками неорганических ионов и некоторых органических соединений (1-гидрокси- и 1-аминокарбоновых кислот) через липофильные мембраны и т.д. Наиболее разработанным разделом является химия 1-аминосоединений, содержащих атом фосфора (IV) (1-аминоалкилфосфонаты и фосфинаты). В то же время 2- и 3-аминосоединения, имеющие четырехкоординированный атом фосфора, менее изучены, особенно, когда они содержат такие важные дополнительные характеристические группы, как гидроксильная, сложноэфирная, карбонильная и галоген. Поэтому исследование, направленное на синтез и изучение свойств полифункциональных 2- и 3-аминосоединений, имеющих атом фосфора (IV), является актуальным.

Цель работы:

- синтез ранее неизвестных 2- и 3-(диалкиламино)- и 3-(алкиламино)соединений с четырехкоординированным атомом фосфора, содержащих гидроксил в качестве дополнительной функциональной группы, их HO- и N-модификации в новые полифункциональные органические соединения;
- синтез N-фосфорилированных 3-(алкиламино)альдегидов и их трансформации в ранее не описанные полифункциональные органические соединения;
- изучение ранее не исследованной реакции N-алкил-2-галогенальдимinov с диалкилфосфористыми кислотами – выделение и установление строения основных продуктов взаимодействия физическими и химическими методами и выдвижение наиболее реальной схемы их образования.

Научная новизна работы:

– впервые синтезированы 2- и 3- (диалкиламино)- и 3- (алкиламино)соединения с атомом фосфора (IV), имеющие гидроксил в качестве дополнительной функциональной группы – O,O-диалкил[1-гидрокси-2-(диалкиламино)-1-метилэтил]-фосфонаты, O,O-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-1-метилпропил]фосфонаты и O,O-диалкил[1-гидрокси-3-(этиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонаты. Использовано взаимодействие метил[(3-диалкиламино)метил]- и метил[(2-диалкиламино)этил]-кетонов и 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропаналей с диалкилфосфитами в присутствии натрия или его алкоголята, или нагрев смеси реагентов при 80 °C без катализатора. В последнем случае реализуется нуклеофильный катализ благодаря наличию третичной или вторичной аминной группы в исходных карбонильных соединениях. По данным ИК- и спектров ЯМР ^1H (диалкиламино)соединения первого типа в конденсированной фазе и в концентрированных растворах существуют в димерной форме $\text{D}_{\text{P}=\text{O}}$ с МВС $\text{HO}\dots\text{O}=\text{P}$, а второго типа – в димерных формах $\text{D}_{\text{P}=\text{O}}$ и D_{N} с МВС $\text{HO}\dots\text{O}=\text{P}$ и $\text{HO}\dots\text{N}$, а в разбавленных растворах ($c=10^{-2}\div 10^{-3}$ моль/л) – в мономерных формах M_{N} с ВВС $\text{HO}\dots\text{N}$ с пяти- и шестичленным циклами, соответственно.

– осуществлена кватернизация фосфорсодержащих 3-(диалкиламино)соединений иодистым метилом. При этом наблюдается обратный сильнополюсный сдвиг резонансного сигнала гидроксильного протона ($6.88 \rightarrow 4.30$ м.д.), что является косвенным подтверждением участия N (Ш) в образовании различных ВС. Синтезированы соли с дихлоруксусной кислотой.

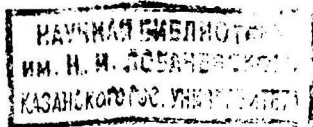
– проведена НО-модификация О,О-диалкил[1-гидрокси-2- или 3-(диалкиламино)-1-метилалкил]фосфонатов с помощью хлористого ацетила до соответствующих ацетоксипроизводных. О,О-диметил[1-гидрокси-3-(этиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонат ацилируется только по атому азота. Реакция 1-гидрокси-3-(этиламино)-пропилфосфонатов с хлористым тионилем приводит к новым гетероциклическим соединениям – 6-(О,О-диалкилфосфорил)-5,5-диметил-2-оксо-3-этилпергидро-1,2,3-оксаптиазинам.

– синтезированы N-фосфорилированные аминокальдегиды – 3-[(диалкоксифосфорил)этил]амино-2,2-диметилпропаналь – взаимодействием гидрофосфорильных соединений с 3-(алкиламино)замещенными альдегидами в условиях реакции Тодда-Аттертона. Они получены также встречным синтезом – взаимодействием хлорангидрида кислот P(IV) с (алкиламино)альдегидом. N-фосфорилированные аминокальдегиды трансформированы в 2,4-динитрофенилгидразоны, N-трет.бутилимины, фосфорсодержащие спирты.

– показано, что при взаимодействии N-алкил-2-галогенальдимinov с диметилфосфитом первоначально образуется продукт присоединения по иминной группе – О,О-диметил[1-(алкиламино)-2-галоген-2-метилпропил]фосфонат (δ_r 29 м.д.). Когда $\text{Hal}=\text{Cl}$, $\text{R}=\text{Bu-t}$, продукт присоединения выделен в индивидуальном виде, а в других случаях его образование подтверждено методом ЯМР ^{31}P . При действии на спиртовый раствор продукта присоединения алкоголятом натрия или диэтиламино происходит его 1,3-дегидрохлорирование и образование азиридинового фрагмента. При взаимодействии продукта присоединения с алкоголятом или гидридом натрия в менее полярном растворителе – диэтиловом эфире, осуществляется 1,2-дегидрохлорирование и образование двойной углерод-углеродной связи. Синтезированы азиридин-2-фосфонат и 1-фосфорилированные енамины. Получен также продукт бетаиновой структуры с изомеризованным радикалом у фосфонатного атома фосфора – О-метил-[2-(трет.бутиламмоний)-2-метил-1-хлорпропил]фосфонат (δ_r 11.4 м.д.). Согласно данным РСА, синтезированный бетаин существует в виде циклического димера за счет образования двух межмолекулярных и двух внутримолекулярных водородных связей (ВС) $\text{P-O}\cdots\text{HN}^+$. Когда $\text{Hal}=\text{Br}$, $\text{R}=\text{Bu-t}$, Pr-i , основной продукт реакции не содержит брома и им оказалось соединение бетаиновой структуры – О-метил-[1-алкил-3-метилазиридинийил-2]фосфонат (δ_r 1.7 м.д.). Предложены схемы их образования из первичного продукта присоединения через азиридиневый интермедиат.

Научная и практическая значимость работы.

Научная значимость работы состоит в разработке методологии синтеза фосфорсодержащих полифункциональных аминоксоединений на основе алкиламино- и диалкиламинозамещенных карбонильных соединений. Её практическая значимость заключается в разработке методов синтеза 1-гидрокси-2-(диалкиламино)-, 1-гидрокси-3-(диалкиламино)- и 1-гидрокси-3-(алкиламино)алкилфосфонатов, N-фосфорилиро-



ванных алкиламинозамещенных альдегидов и их производных и фосфорорганических соединений бетаиновой структуры.

Апробация работы. Результаты работы докладывались на Молодежной конференции по органической химии «Современные тенденции органической химии» (Санкт-Петербург, 2004 г.), I Международной научно-практической конференции «Научный потенциал мира-2004» (Днепропетровск, 2004 г.), XIV Международной конференции по химии фосфорных соединений (Казань, 2005 г.), VIII Научной школе-конференции по органической химии (Казань, 2005 г.), Международной научной конференции «Химия и химические технологии и биотехнологии на рубеже тысячелетий» (Томск, 2006 г.), XVIII Менделеевском съезде по общей и прикладной химии (Москва, 2007 г.), отчетных научно-технических конференциях КГТУ (2004-2008 гг.).

Публикации. Основные результаты работы изложены в 4 статьях и 8 тезисах докладов.

Объем и структура работы. Диссертационная работа изложена на 150 страницах машинописного текста, включает 13 таблиц, 6 рисунков, список литературы из 222 ссылок. Работа состоит из введения, четырех глав, выводов и списка цитируемой литературы. В первой части первой главы рассмотрены методы синтеза гидроксизамещенных аминокилфосфонатов и фосфинатов (литературный обзор), а во второй части изложено обсуждение полученных результатов по синтезу О,О-диалкил[1-гидрокси-2-(диалкиламино)-1-метилэтил]фосфонатов, О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-1-метилпропил]фосфонатов и О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(этиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов, их НО- и N-модификации. В первой части второй главы рассмотрен синтез фосфорилированных альдегидов (литературный обзор), а во второй части приведены результаты по синтезу и изучению химических свойств N-фосфорилированных аминокальдегидов. В третьей главе рассмотрены результаты по изучению реакций N-алкил-2-галогенальдиминол с диалкилфосфитами. В четвертой главе приводится описание проведенных экспериментов.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

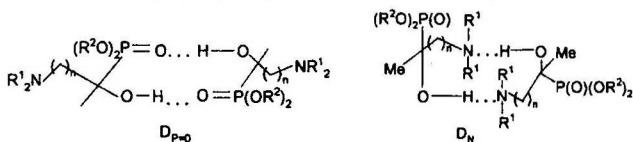
1. Синтез, строение и некоторые свойства 1-гидрокси-2-(диалкиламино)-, 1-гидрокси-3-(диалкиламино)- и 1-гидрокси-3-(алкиламино)-алкилфосфонатов

1.1 Синтез и строение

В ранее выполненных на кафедре органической химии КГТУ работах было показано, что при взаимодействии диалкилфосфористых кислот (ДАФК) с 3-(диалкиламино)альдегидами в условиях реакции Абрамова образуются 1-гидрокси-3-(диалкиламино)пропилфосфонаты. В развитие этих исследований изучено взаимодействие ДАФК с диалкиламинокетонами с различным положением диалкиламинной

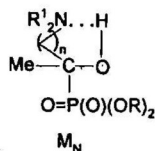
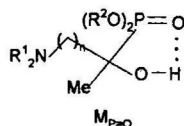
Ниже приводятся характеристики спектров ЯМР ^1H для О,О-диметил[1-гидрокси-2-(диэтиламино)-1-метилэтил]фосфоната (IIIa) (*d*-ацетон, δ , м.д.): 0.88 т (6H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}}$ 7 Гц), 1.26 с и 1.11 с (3H, Me); 2.25–2.87 мультиплет (6H, $\text{CH}_2\text{N}(\text{CH}_2\text{Me})$); 3.64 д и 3.66 д (6H, POMe , $^3J_{\text{PH}}$ 10 Гц); 4.6 уш.с (1H, OH) и для О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диэтиламино)-1-метилпропил]фосфоната (VIa) (*d*-ацетон, δ , м.д.): 0.92 т (6H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц), 1.2 с и 1.04 с (3H, Me); 1.6 мультиплет (2H, NCH_2CH_2); 2.37 т (2H, $(\text{NCH}_2\text{CH}_2)_2$, $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц); 2.51 квинтет (4H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}}$ 7.5 Гц); 3.58 д и 3.70 д (6H, POMe , $^3J_{\text{PH}}$ 10.75 Гц); 6.36–6.86 уш.с (1H, OH).

Из данных спектров ЯМР ^1H следует, что в соединениях (III) гидроксильный протон резонирует при 4.6 м.д., т.е. в области его проявления в диалкиламино-незамещенных 1-гидроксиалкилфосфонатах $(\text{RO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CH}_3$ (VII) (δ 4.8 м.д.), а в 3-(диалкиламино)соединениях (VI) – при 6.36–6.86 м.д., т.е. обнаруживается значительный слабопольный сдвиг этого сигнала. Аналогичный слабопольный сдвиг этого сигнала в О,О-диалкил-[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]-фосфонатах $(\text{R}^1\text{O})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{OH})\text{CMe}_2\text{CH}_2\text{NR}_2$ (VIII) наблюдался недавно в нашей лаборатории [ЖОХ.– 2005.– Т.75, Вып.2.– С.347–348]. Такой сдвиг был интерпретирован участием азота (III) в образовании МВС и ВВС с гидроксилом. Найдено, что полосы поглощения гидроксила в ИК спектрах соединений (VI) и (VIII) очень похожи, в то время как в веществах (III) и (VIII) они довольно сильно различаются.



ν_{OH} , см^{-1} , наличие формы:

конденсир. фаза	$n=1$, соединения (III), 3317	$n=1$, соединения (III), отсутствует
и конц. раствор	$n=2$, соединения (VI), 3302	$n=2$, соединения (VI), 2750
($c=10^{-1}\div 10^{-2}$ моль/л)	соединения (VIII), 3300	соединения (VIII), 2730
разб. раствор		
($c=10^{-2}\div 10^{-3}$ моль/л)	отсутствует	отсутствует

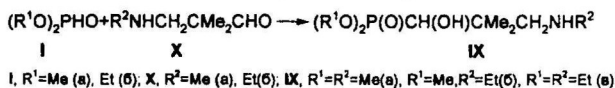


ν_{OH} , см^{-1} , наличие формы:

разб. раствор	соединения (VII), 3580	
($c=10^{-2}\div 10^{-3}$ моль/л)	соединения (III), (VI), (VIII), отсутствует	$n=1$, соединения (III), 3230 $n=2$, соединения (VI), 3100 соединения (VIII), 3100

Из вышеприведенных данных следует, что соединения (III) в конденсированной фазе и в концентрированных растворах существуют в димерной форме $D_{P=O}$ с МВС $HO...O=P$, вещества (VI) – в димерных формах $D_{P=O}$ и D_N с МВС $HO...O=P$ и $HO...N$, а в разбавленных растворах ($c=10^{-2}$ – 10^{-3} моль/л) – в мономерных формах M_N с ВВС $HO...N$ с пяти- и шестичленным циклами, соответственно. В разбавленных растворах полосы поглощения ν_{OH} 3317, 3302 и 2750 cm^{-1} не обнаруживаются, т.к. димерные формы полностью распадаются в мономерные. Эти выводы согласуются с результатами квантово-химических расчетов методом функционала плотности DFT/PBE/TZ2P.

В литературе отсутствуют сведения об О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(алкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатах (IX). По сравнению с соединениями (VIII), у них имеется дополнительный NH-фрагмент, что повышает их синтетический потенциал. Соединения (IX) были синтезированы взаимодействием ДАФК с 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропаналями (X). Обнаружено также, что в 3-(алкиламино)замещенных альдегидах (X) вторичная аминная группа проявляет повышенные каталитические свойства, и реакция между соединениями (I) и (X) протекает без катализатора с экзотермическим эффектом. Так, при добавлении по каплям альдегида (X) к диалкилфосфиту (I) температура реакционной смеси повышается до 40–50° С. Для завершения взаимодействия реакционную массу перемешивали при 25° С в течение 24 часов. После удаления легколетучих веществ в глубоком вакууме О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(алкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонаты (IX) идентифицировали в неочищенном виде, т.к. при попытке перегнать они разлагаются.



Строение продуктов (IX) было подтверждено элементным анализом, спектрами ЯМР на ядрах 1H и ^{31}P . В спектрах ЯМР ^{31}P этих соединений обнаруживается синглетный сигнал с δ_p 26–27 м.д., подтверждающий ближайшее окружение атома фосфора O_3PC .

Ниже приводятся характеристики спектра ЯМР 1H для О,О-диметил[1-гидрокси-3-(этиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната (d-ацетон, δ , м.д.): 0.83 с, 1.00 с (6H, CM_2); 0.99 т (3H, NCH_2Me , $^3J_{NH}$ 7.5 Гц); 2.38 д, 3.05 д (2H, NCH_2 , $^2J_{NH}$ 13 Гц); 3.58 д, 3.70 д (6H, $2POMe$, $^3J_{PH}$ 10 Гц); 2.57 к (2H, NCH_2Me , $^3J_{NH}$ 7.5 Гц); 3.75 д (1H, PCN , $^2J_{PH}$ 13 Гц); 4.80 (уширенный) (2H, OH, NH). Протоны OH и NH фрагментов дают общий сильноуширенный сигнал. Такой характер проявления протонов OH и NH фрагментов в спектрах ЯМР 1H , возможно, связан с их участием в образовании различных типов водородных связей, что является предметом самостоятельного исследования.

1.2 НО- и N-модификация

С целью дополнительного подтверждения строения веществ (III), (VI) и (IX) химическим методом и синтеза новых полифункциональных фосфорсодержащих

органических соединений они вводились в реакции с участием NH- и OH-фрагментов, т.е. в процессы N-и OH-модификации.

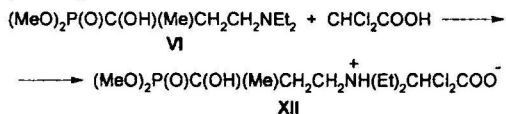
Была осуществлена кватернизация О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диэтиламино)-1-метилпропил]фосфоната (VI) с помощью иодистого метила:



К раствору фосфорилированного амина в ацетонитриле прибавляли небольшой избыток иодистого метила. Смесь грели 3-4 часа при 50-60°C. Затем удаляли растворитель в вакууме. Остаток представляет собой густую сиропообразную жидкость. Строение соли (XI) было подтверждено спектрами ЯМР ^1H . Ниже для соли (XI) приводятся характеристики спектра ЯМР ^1H (*d*-ацетон, δ , м.д.): 1.25 т (6H, NCH_2Me , $^3J_{\text{HH}}$ 7.0 Гц); 1.31 с и 1.48 с (3H, Me); 1.95-2.25 мультиплет ($\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$); 3.1 с (частично перекрывается с сигналом метиленовых водородов у азота) (3H, N^+Me); 3.02-3.65 мультиплет (6H, $\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2\text{Me})_2$); 3.73 д и 3.75 д (6H, POMe , $^3J_{\text{PH}}$ 10 Гц); 4.15÷4.5 уш.с (1H, OH).

Из сравнения спектров ЯМР исходного амина (VI) и его соли (XI) следует, что в спектре ЯМР ^1H основные изменения произошли в области проявления гидроксильного протона и ядер водородов у атомов углерода, непосредственно связанных с кватернизированным азотом. Так, резонансный сигнал протона гидроксила сместился в области сильных полей (δ , м.д.) 6.6→4.3, то есть в область, где он наблюдается в аминонезамещенных 1-гидроксиалкилфосфонатах, а также в О,О-диметил[1-гидрокси-2-(диалкиламино)-1-метилэтил]фосфонатах (III). Мы полагаем, что наблюдаемый обратный сдвиг сигнала является косвенным доказательством участия N(III) в соединениях (VI) в образовании ВВС и МВС. Об осуществлении кватернизации N(III) свидетельствует также низкочастотный сдвиг сигналов ядер водородов метилена и метилов, непосредственно связанных с атомом азота.

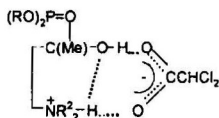
N-модификация соединения (VI) осуществлена нами также с помощью сильной органической кислоты — дихлоруксусной кислоты. К раствору фосфорилированного аминспирта (VI) в бензоле при перемешивании и охлаждении (0 °C) прикапывали раствор дихлоруксусной кислоты в бензоле. Образующаяся соль (XII) выделяется в виде очень густой сиропообразной массы.



Структура дихлорацетата (XII) была подтверждена спектрами ЯМР ^1H и ^{31}P . В спектре ЯМР ^{31}P обнаруживается синглетный сигнал с $\delta_p \sim 27$ м.д. Для соли (XII) приводятся характеристики спектра ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.2 т (6H, $\text{N}^+\text{CH}_2\text{Me}$, $^3J_{\text{HH}}$ 7 Гц); 1.25 с и 1.41 с (3H, Me); 1.85-2.25 мультиплет (2H, $\text{CH}_2\text{CH}_2\text{N}^+$); 2.88-3.65 мультиплет (6H, $\text{CH}_2\text{N}^+(\text{CH}_2\text{Me})_2$); 3.73 д и 3.75 д (6H, POMe , $^3J_{\text{PH}}$ 10 Гц); 5.84 с (1H, CHCl_2); 7.28 уш.с (2H, OH, N^+H).

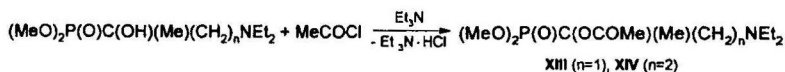
Обращает на себя внимание форма совместного проявления протонов HO- и NH-фрагментов. Аналогичное явление наблюдалось в нашей лаборатории на примере

дихлорацетатов О,О-диалкил-[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов. По аналогии их структурам, подтвержденным методом РСА, солям (XII) можно приписать следующее строение:



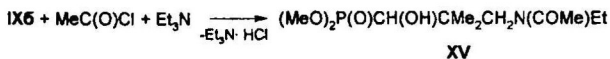
НО-модификация соединений (III), (VI) и (IX) проводилась с помощью ацетилхлорида и хлористого тионила.

Соединения (III) и (VI), как пространственно загруженные третичные спирты, ацилируется с невысоким выходом. Процесс ацилирования осуществляется хлористым ацетилом в присутствии триэтиламина и при умеренном охлаждении. В токе сухого азота при перемешивании и охлаждении до +5 °С к раствору соединения (III) или (VI) и триэтиламина добавляли по каплям эфирный раствор хлористого ацетила. Затем реакционную смесь перемешивали при 30 °С в течение 3 часов. После охлаждения отфильтровывали соль триэтиламина, удаляли растворитель и перегонкой остатка выделяли ацилпроизводные (XIII) и (XIV):



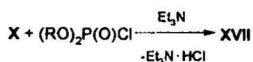
Строение соединений (XIII) и (XIV) доказывалось элементным анализом, спектрами ЯМР ¹H. Для соединения (XIV) приводятся характеристики спектра ЯМР ¹H (d-ацетон, δ, м.д.): 0.88 т (6H, NCH₂Me, ³J_{HH} 7.5 Гц); 1.6 с и 1.43 с (3H, Me); 1.90 с (3H, MeC(O)); 1.93 т (2H, NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7 Гц); 2.40 к (4H, NCH₂Me, ³J_{HH} 7.5 Гц); 2.52 т (2H, NCH₂CH₂, ³J_{HH} 7 Гц); 3.66 д и 3.68 д (6H, POMe, ³J_{PH} 11 Гц).

В соединениях (IX) имеются два реакционных центра, способных ацилироваться. Показано, что при взаимодействии О,О-диметил[1-гидрокси-3-(этиламино)-2,2-диметилпропил]фосфоната с хлористым ацетилом (в соотношении 1:1) в присутствии акцептора хлористого водорода образуется N-ацилпроизводные (XV). Об этом свидетельствует положение в спектре ЯМР ¹H сигнала протона СН-фрагмента: δ 3.96 м.д., в то время как в ацетоксипроизводных он имеет δ 5.21-5.40 м.д. Образование N-ацильного производного можно объяснить большей нуклеофильной активностью аминогруппы по сравнению с гидроксигруппой. В то же время соединение (XV) не ацилируется с большим избытком ацетилхлорида.



Строение соединения (XV) подтверждено данными элементного анализа и спектрами ЯМР ¹H. Ниже приводятся характеристики спектра ЯМР ¹H для (XV) (d-ацетон, δ, м.д.): 1.00 с, 1.03 с (6H, CMe₂); 1.07 т (3H, NCH₂Me, ³J_{HH} 7.5 Гц); 2.06 с (3H, MeCO); 2.30 дд (1H, CH₁, ²J_{HH2} 15 Гц, ⁴J_{PH} 6 Гц); 3.65 д (1H, CH₂, ²J_{HH2} 15 Гц); 3.0-

Так как в этих реакциях в качестве промежуточных соединений образуются хлорангидриды кислот Р (IV), был проведен встречный синтез альдегидов (XVII) взаимодействием О,О-диалкилхлорфосфатов с (алкиламином)альдегидом (X) в присутствии триэтиламина.



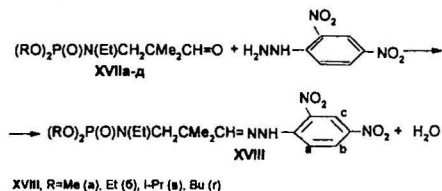
Строение соединения (XVII) было подтверждено элементарным анализом, спектрами ЯМР ¹H и ³¹P. В спектрах вещества (XVII) обнаруживается синглетный сигнал в области δ_p 9÷13 и 23÷24 м.д. в зависимости от окружения Р(IV).

Ниже приводятся характеристики спектров 3-[(диметоксифосфорил)этиламино]-2,2-диметилпропаналя ЯМР ¹H (d-ацетон, δ, м.д.): 0.95с (6H, CMe₂); 0.94т (3H, NCH₂Me, ³J_{HH} 7 Гц), 2.73 к и 2.85 к (2H, NCH₂Me, ³J_{HH} 7 Гц), 3.05с и 3.16с (2H, NCH₂), 3.51д (6H, OMe, ³J_{PH} 10.5 Гц), 9.5с (1H, CHO). Спектр ЯМР ³¹P (d-ацетон, δ, м. д.): 12.9.

2.2 Синтез производных N-фосфорилированных 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропаналей.

С целью получения различных производных соединения (XVII) вводились во взаимодействие с 2,4-динитрофенилгидразином, N-*трет.*бутиламином, дибутилфосфористой кислотой и тетрагидроалюминатом лития.

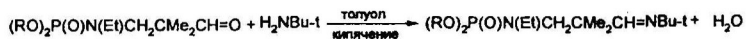
При взаимодействии 3-[(диалкоксифосфорил)этил]амино-2,2-диметилпропаналя с 2,4-динитрофенилгидразинами образуются гидразоны почти с количественным выходом. Конденсация протекает легко в этилацетате. После кратковременного нагрева до 60 °С для полноты протекания процесса реакцию смесь выдерживали 12 часов при комнатной температуре. Растворитель упаривали, вылавившие кристаллы перекристаллизовывали из смеси хлороформа и эфира.



Строение соединений (XVIII) было доказано элементарным анализом и спектрами ЯМР ¹H и ³¹P.

Ниже приводятся характеристики спектров 2,4-динитрофенилгидразона 3-[(диметоксифосфорил)этиламино]-2,2-диметилпропаналя ЯМР ¹H (CDCl₃, δ, м.д.): 1.10 т (3H, NCH₂Me, ³J_{HH} 7.5 Гц); 1.16 с (6H, CMe₂); 2.95 к и 3.13 к (2H, NCH₂Me, ³J_{HH} 7.5 Гц); 3.15 с и 3.3 с (2H, NCH₂); 3.5 д (6H, OMe, ³J_{PH} 12 Гц); 7.63 с (1H, CH=N); 8.0д (1H^a, ³J_{HaHb} 10 Гц); 8.40 д (1H^b, ³J_{HaHb} 10 Гц, ⁴J_{HcHb} 2.5 Гц); 9.24 д (1H^c, ⁴J_{HcHb} 2.5 Гц); 11.1 с (1H, NH). Спектр ЯМР ³¹P (CDCl₃, δ, м. д.): 10.5.

Взаимодействием эквимолекулярных количеств 3-[(диалкоксифосфорил)этил]-амино-2,2-диметилпропаналей с *трет.*-бутиламином в толуоле с азетропной отгонкой воды получены имины (XIX) с хорошим выходом.

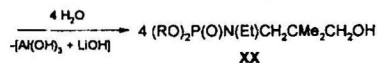
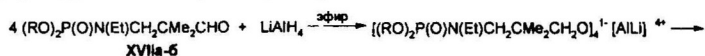


XIX

XIX, R=Et (a); i-Pr (б); Bu (в)

Ниже приводится характеристика спектра ЯМР 1H одного из полученных иминов — *трет.*бутилимина 3-[(диэтоксифосфорил)этиламино]-2,2-диметилпропаналь, (*d*-ацетон, δ , м.д.): 0.93 с (6H, CMe_2); 0.93 т (3H, NCH_2Me , $^3J_{HH}$ 7 Гц); 1.03 с (9H, CMe_3); 1.18 т (6H, $2OCH_2Me$, $^3J_{HH}$ 7,5 Гц); 2.78 к и 2.90 к (2H, NCH_2Me , $^3J_{HH}$ 7 Гц); 2.9 с и 3.01 с (2H, NCH_2); 3.86 квинтет (4H, $POCH_2Me$, $^3J_{HH} = ^3J_{PH}$ 7.5 Гц); 7.5 с (1H, $CH=N$).

Восстановление 3-[(диалкоксифосфорил)этил]амино-2,2-диметилпропаналей (XVIIa-б) проводили с помощью тетрагидроалюмината лития.



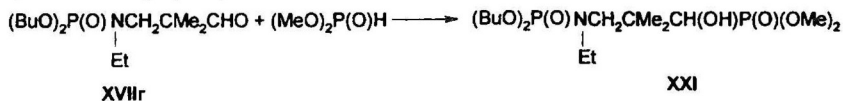
XX, R = Me (a), Et (б)

Тетрагидроалюминат лития (10%-ный избыток) заливали абсолютным эфиром и перемешивали 0.5 ч, затем к этой суспензии добавляли по каплям фосфорилированный альдегид (XVII) в эфире с такой скоростью, чтобы эфир умеренно кипел. Смесь перемешивали 2 ч при температуре кипения растворителя. Реакционную массу охлаждали ледяной водой и образующийся комплекс осторожно разлагали водой. Гидроксид алюминия отфильтровывали, эфирный раствор сушили сульфатом магния, отгоняли растворитель и остаток перегоняли в глубоком вакууме.

Структуры полученных 3-[(диалкоксифосфорил)этил]амино-2,2-диметилпропанолов-1 (XX) подтверждали элементным анализом, спектрами ЯМР 1H и ^{31}P .

Спектр ЯМР 1H 3-[(диметоксифосфорил)этиламино]-2,2-диметилпропанола-1 ($CDCl_3$, δ , м.д.): 0.38 с (6H, CMe_2); 0.68 т (3H, NCH_2Me , $^3J_{HH}$ 7 Гц); 2.55 к и 2.71 к (2H, NCH_2Me , $^3J_{HH}$ 7 Гц); 2.37 и 2.49 с (2H, NCH_2); 2.74 д (2H, CH_2OH , $^3J_{HH}$ 7 Гц); 3.25 д (6H, $POMe$, $^3J_{HH}$ 10 Гц); 4.10 т (1H, OH, $^3J_{HH}$ 7.5 Гц). Спектр ЯМР ^{31}P ($CDCl_3$, δ , м.д.): 10.00.

Фосфорилированный альдегид (XVII) вводился также во взаимодействие с диметилфосфитом в условиях реакции Абрамова. Был синтезирован фосфорсодержащий аминспирт (XXI).



соответствовала структура фосфонатного бетаина (XXIVa) с изомеризованным радикалом у атома фосфора. Ниже приводятся характеристики спектра ЯМР ^1H соединения (XXIVa) (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.68 с (9H, CMe_3); 1.76 и 1.83 с (6H, CMe_2); 3.92 д (3 H, POMe , $^3J_{\text{PH}}$ 11 Гц); 4.60 д (1H, PCH , $^2J_{\text{PH}}$ 8.5 Гц); 9.62 и 10.91 уш.д. (2H, N^+H_2 , J 11 Гц).

При длительном взаимодействии реагентов (XXIVb) и (Ia) при 25 °С из реакционной смеси удалось выделить лишь соединение (XXIVв), хотя методом ЯМР ^{31}P обнаруживается образование продукта присоединения (XXIVв) (δ_{P} 29.4 м.д.).

Структура продукта (XXIVв) подтверждалась элементным анализом, спектрами ЯМР и методом РСА (рис. 1 и 2).

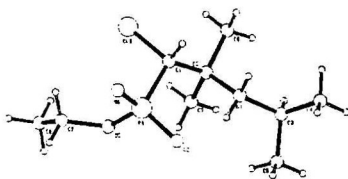


Рис. 1. Общий вид молекулы соединения (XXIVв)

P1 O1 1.478(2). P1 O2 1.484(2). P1 O3 1.578(2). P1 C1 1.850(3). C1 I C1 1.788(3). O3 C8 1.443(4). N1 C2 1.508(4). N1 C3 1.522(4). N1 H1A 0.9000. N1 H1B 0.9000.

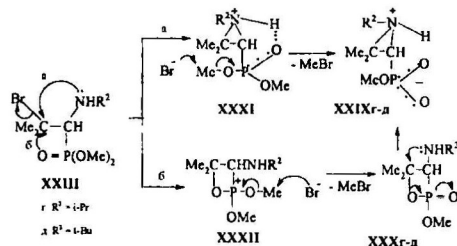


Рис. 2. Водородные связи в молекуле соединения (XXIVв)

Согласно данным РСА вещество (XXIVв) существует в виде циклического димера за счет двух межмолекулярных и двух внутримолекулярных водородных связей $\text{P-O} \cdots \text{HN}^+$ (рис. 2).

Возможно, что изомеризация происходит через образование промежуточного соединения с азиридиновым ионом (XXV). Аналогичное явление описано в литературе для систем, не содержащих атом фосфора [De Kimpe, N. Reactivity of α -Halogenated Imino Compounds / N. De Kimpe, D.B. Laurent, N. Schamp // Organic Preparations and Procedures Int. – 1980. – V. 12, Issues 1-2. – P. 49-180].





Строение основных фрагментов новых продуктов было подтверждено спектрами ЯМР ^1H , ^{13}C и ^{31}P . Для соединения с $\text{R}^2 = \text{i-Pr}$ ниже приводятся характеристики ЯМР ^1H (CDCl_3 , δ , м.д.): 1.38 д и 1.42 д (6H, CHMe_2 , $^3J_{\text{HH}} 6.6$ Гц), 1.47 с и 1.69 с (6H, CMe_2), 2.17 д (1H, PCH , $^2J_{\text{PH}} 2.9$ Гц), 2.66 м (1H, NCH), 3.59 д (3H, POMe , $^3J_{\text{PH}} 10.3$ Гц), 9.90 уш.с (1H, NH). ЯМР ^{13}C (CDCl_3 , δ , м.д.): 19.08 с и 19.24 д (CMe_2 , $J 3.0$ Гц), 19.68 д и 19.96 с (CHMe_2 , $J 6.6$ Гц), 47.7 д (PCH , $^1J_{\text{PC}} 161.6$ Гц), 50.0 с (CMe_2), 54.3 с (CHMe_2), 51.77 д (POMe , $^2J_{\text{PC}} 6.0$ Гц). ХС ^{15}N , δ , м.д.: 46. ЯМР ^{31}P δ , м.д.: 1.17. Согласно данных спектров ЯМР ^1H эти соединения, в отличие от первичных продуктов присоединения (XXIIIr-d), содержат не две, а одну метоксильную группу у атома фосфора. Очевидно, одна из них претерпевает трансформацию с отщеплением метила и образованием метилбромида.

Брутто-формулам $\text{C}_8\text{H}_{18}\text{NO}_3\text{P}$ и $\text{C}_9\text{H}_{20}\text{NO}_3\text{P}$, выведенным на основании элементного анализа и масс-спектрологии, выделенным новым продуктам соответствуют две изомерные структуры (XXIXr-d) с азиридиныльным радикалом у фосфонатного фосфора и (XXXr-d) с оксафосфатановым циклом. Дифференцировать эти структуры не удастся COSY и HMBC корреляциями (рис. 3).

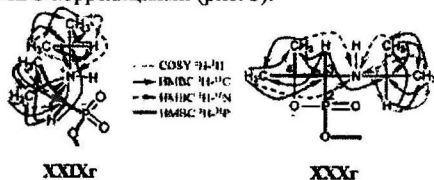
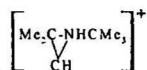


Рис. 3. Принципиальные COSY и HMBC корреляции (от протонов к атомам углерода, азота и фосфора) для (XXIXr) и (XXXr).

Известно, что неэмпирический расчет химических сдвигов (ХС) является удобным инструментом для спектро-структурных корреляций. Поэтому для выбора между структурами (XXIX) и (XXX) были привлечены данные по ХС. Так как в данных структурах можно ожидать заметную разницу ХС для ряда ядер (протонов фрагментов: PCH , NH , углеродов: PCH CHMe_2), приведены теоретические $\delta_{\text{H}}(\text{PCH})$, $\delta_{\text{H}}(\text{NH})$, $\delta_{\text{C}}(\text{PCH})$, $\delta_{\text{C}}(\text{CHMe}_2)$ для (XXIXr) и (XXXr), экспериментальные ХС: 2.18 и

4.08, 2.17; 4.91 и 0.77, 9.9; 46.9 и 79.41, 47.18; 49.03 и 68.66, 50.0. Из сравнения теоретических ХС ^1H с экспериментальными следует, что наблюдается хорошее согласие для структуры (XXIXг) ($R^2=0.84$), в то время как для (XXXг) корреляция плохая ($R^2=0.02$). Аналогично, данные для ХС ^{13}C , с учетом характерной для расчетного метода переоценкой ХС углеродов, видяльных с атомами элементов третьего периода (P, S, Cl), показывают хорошую корреляцию для (XXIXг) ($R^2=0.95$) и гораздо хуже для (XXXг) ($R^2=0.69$). Таким образом, сравнение экспериментальных и рассчитанных ХС ^1H и ^{13}C позволило установить, что для нового продукта реакции между соединениями (XXIIг-д) и (Ia) структура (XXIXг-д) является более предпочтительной, чем структура (XXXг-д). Об этом свидетельствуют также данные, полученные методом масс-спектропии. В масс-спектре наблюдается молекулярный ион с массой 221 и



ионы с массами 127 (39) и 94 (1.5) $[\text{MeOPO}_2]^+$, которые образуются при разрыве связи P-C в соединении (XXIXд), а также интенсивные пики осколочных ионов (112, 96, 70 и т.д.), образующихся из иона с массой 127.

О бетаиновой структуре (XXIXг-д) новых продуктов реакции свидетельствует также значительный сильнополюсный сдвиг сигналов фосфонатных атомов фосфора (0.8-1.17 м.д.), а именно сдвиг в область проявления фосфатного атома фосфора. Такой сдвиг известен (Изв. АН СССР, Сер. хим.— 1966. — 367с) для ациклических бетаиновых структур $\text{Me}_3\text{N}^+\text{CH(R)-P(O)(OR)O}_2^-$ (XXXII).

В ИК спектре нового продукта с R=i-Pr были обнаружены полосы поглощения 2550 см^{-1} ($\nu(\text{NH}^+)$) и 1243 и 1084 см^{-1} [$\nu_{\text{as}} \text{PO}_2^-$ и $\nu_s (\text{PO}_2^-)$], дополнительно подтверждающие его бетаиновую структуру (XXIXд).

Наконец, строение соединения (XXIXг) было подтверждено методом рентгеноструктурного анализа (рис. 4).

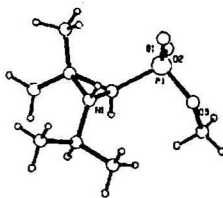


Рис. 4. Общий вид молекулы соединения (XXIXг).

O2 P1 1.467(2), O3 C13 1.443(5), O3 P1 1.600(3), O1 P1 1.464(3), N1 C1 1.480(4), N1 C5 1.489(5), N1 C2 1.501(5)

Трансформация первичных продуктов (XXIIIг-д) с отщеплением метилбромида может протекать по двум маршрутам: а) нуклеофильное замещение брома под действием трехкоординированного атома азота с формированием азиридиныльного фрагмента в интермедиатах (XXXI) и деметилирование последних с образованием продуктов реакции (XXIXг-д); б) нуклеофильное замещение брома под действием

фосфорильного кислорода с формированием 1,2-оксафосфетанового фрагмента в интермедиатах (XXXII) и деметилирование последних по схеме второй стадии реакции Арбузова с образованием соединений (XXXг-д), изомеризация которых под действием трехкоординированного азота вторичной аминной группы может привести к конечным продуктам реакции (XXXг-д).

ВЫВОДЫ

1. Впервые синтезированы О,О-диметил[1-гидрокси-2-(диалкиламино)-1-метилэтил]фосфонаты, О,О-диметил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-1-метилпропил]фосфонаты и О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(алкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонаты, содержащие диалкиламинную группу в положении-3 или -2 и алкиламинную группу в положении-3 взаимодействием диалкилфосфитов с соответствующими диалкиламинозамещенными кетонами и алкиламинозамещенными альдегидами. Показано, что в этих реакциях третичная и вторичная аминная группы аминзамещенных кетонов и альдегидов могут выступать в качестве нуклеофильного катализатора.

2. Результаты, полученные при изучении строения 2- и 3-(диалкиламино)-алкилфосфонатов методами ЯМР ^1H - и ИК-спектроскопии, интерпретированы наличием в них различных ВС: соединения первого типа в конденсированной фазе и в концентрированных растворах ($c=10^{-1} \div 10^{-2}$ моль/л) находятся в димерной форме $\text{D}_{\text{P}=\text{O}}$ с МВС $\text{HO}\dots\text{O}=\text{P}$, а второго типа – в димерных формах $\text{D}_{\text{P}=\text{O}}$ и D_{N} с МВС $\text{HO}\dots\text{O}=\text{P}$ и $\text{HO}\dots\text{N}$, а в разбавленных растворах ($c=10^{-2} \div 10^{-3}$ моль/л) – в мономерных формах M_{N} с ВВС $\text{HO}\dots\text{N}$ с пяти- и шестичленными циклами, соответственно.

3. Проведена кватернизация фосфорсодержащих 3-(диалкиламино)соединений иодистым метилом. Наблюдается обратный сильнополюсный сдвиг резонансного сигнала гидроксильного протона ($6.88 \rightarrow 4.30$ м.д.), что является косвенным подтверждением участия N (III) в образовании различных ВС в исходных соединениях. Получены также их соли с дихлоруксусной кислотой.

4. НО-модификация гидрокси(диалкиламино)замещенных фосфонатов с помощью ацетилхлорида приводит к соответствующим ацетоксипроизводным. О,О-диметил[1-гидрокси-3-(этиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонат ацилируется только по азоту с образованием N-ацетильных производных. Взаимодействие фосфонатов этого типа с тионилхлоридом приводит к новым гетероциклическим соединениям – 6-(О,О-диалкилфосфорил)-5,5-диметил-2-оксо-3-этилпергидро-1,2,3-оксапиазинам.

5. Впервые синтезированы N-фосфорилированные аминокальдегиды – 3-[(диалкоксифосфорил)этил]амино-2,2-диметилпропанали – взаимодействием гидрофосфорильных соединений с 3-(алкиламино)замещенными альдегидами в условиях реакции Тодда-Аттертона, а также реакцией хлорангидрида кислот Р (IV) с (алкиламино)альдегидом. Из N-фосфорилированных аминокальдегидов получены их производные: 2,4-динитрофенилгидразоны, N-трет.бутилимины, фосфорсодержащие аминоспирты.

6. Изучением реакции N-алкил-2-галогенальдимinov с диалкилфосфитами показано, что структура образующихся продуктов значительно зависит от природы галогена. Для $\text{Hal}=\text{Cl}$, $\text{R}=\text{Bu}-t$ продукт присоединения диалкилфосфита по иминной

группе выделен в индивидуальном виде (δ_r 29 м.д.), а в других сочетаниях его образование подтверждено методом ЯМР ^{31}P . Установлено, что результат взаимодействия продукта присоединения с нуклеофилами зависит от природы растворителя, в котором проводится реакция. Если реакцию продукта присоединения с алкоголятом и диэтиламино проводить в спирте, то образуется азиридин-2-фосфонат. Его же взаимодействие с алкоголятом и гидридом натрия в менее полярном растворителе – диэтиловом эфире, приводит к 1-фосфорилированным енаминам. Получено также бетаиновое соединение с изомеризованным радикалом у фосфонатного атома фосфора – О-метил[2-(*мет*.бутиламмоний)-2-метил-1-хлорпропил]фосфонат (δ_r 11.4 м.д.). Когда $\text{Hal}=\text{Br}$, $\text{R}=\text{Bu-t}$ и Pr-i , основной продукт реакции не содержит брома и им является О-метил-[1-алкил-3-метилазиридинийл-2]фосфонат (δ_r 1.7 м.д.). Предложены схемы их образования из первичного продукта присоединения через промежуточное соединение с азиридиниевым ионом.

Основные результаты работы изложены в следующих публикациях:

1. Газизов, М.Б. Синтез и некоторые свойства О,О-диалкил[1-гидрокси – 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, О.Г. Сияшин // ЖОХ. – 2006. - Т.76, Вып. 5.- С.873-874.
2. Газизов, М.Б. Взаимодействие 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропаналей с диалкилфосфитами / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, О.Г. Сияшин // ДАН.- 2006. - Т.406, №4.- С.483-485.
3. Газизов, М.Б. N-фосфорилированные аминокальдегиды / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, О.Г. Сияшин // ДАН.- 2007.- Т. 412, №5.- С. 637-641.
4. Газизов, М.Б. Синтез и свойства N-фосфорилированных аминокальдегидов / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, О.Г. Сияшин // ЖОХ.- 2006.- Т.77, Вып.2.- С. 341-344.
5. Багаува, Л.Р. Синтез и свойства О,О-диалкил[1-гидрокси-3-(диалкиламино)-2,2-диметилпропил]фосфонатов / Л.Р. Багаува, М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, Р.Ф. Каримова, В.И. Коваленко, О.Г. Сияшин // Молодежная конференция по органической химии «Современные тенденции органической химии»: - Тез.докл.- С.-Петербург, -2004.-С.26-27.
6. Газизов, М.Б. Синтез и свойства α -гидрокси- β -(или γ)-(диалкиламино)-алкилфосфонатов / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, Л.Р. Багаува, А.И. Алехина, В.В. Зверев, Р.Р. Шагидуллин, О.Г. Сияшин // I Международная научно-практическая конференция «Научный потенциал мира - 2004»: - Тез.докл.- Днепрпетровск, - 2004.-С.32-35.
7. Газизов, М.Б. Взаимодействие диалкилфосфористых кислот с диалкиламино- и алкиламинокарбонильных соединениями / М.Б. Газизов, Р.А. Хайруллин, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, А.Р. Файзуллина, Л.Ф. Мустафина, О.Г. Сияшин // VIII Международная научная школа-конференция по органической химии: - Тез.докл. - Казань, - 2005.- С.97.
8. Gazizov, M.B. Aminohydroxyalkylphosphonates. Synthesis, N- and HO-Modification and the Structures of the Products / M.B. Gazizov, R.A. Khairullin, R.R.

Shagidullin, V.V. Zverev, L.R. Bagauva, A.I. Alechina, I.A. Litvinov, A.I. Gubaidullin, Sh. K. Latypov, V.I. Kovalenko, O.G. Sinyashin // XIV Conference on the Chemistry of Phosphorus Compounds: Abstracts-Kazan, - 2005.- P.27.

9. Khairullin, R.A. Interaction of the Dialkylaminoketones with Dialkylphosphites / R.A. Khairullin, M.B. Gazizov, A.I. Alechina, L.R. Bagauva, G.D Galieva., O.G. Sinyashin // XIV Conference on the Chemistry of Phosphorus Compounds. Abstracts-Kazan, - 2005.- P.72.

10. Алехина, А.И. Фосфорилирование 3-(алкиламино)-2,2-диметилпропаналей / А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, Р.А. Хайруллин, М.Б. Газизов // Международная научная конференция «Химия и химические технологии и биотехнологии на рубеже тысячелетий»: - Тез.докл. – Томск, -2006.- С.188-189.

11. Алехина, А.И. Синтез полифункциональных фосфорорганических соединений на основе аминокзамещенных альдегидов / А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, Р.А. Хайруллин, М.Б. Газизов // International Symposium on Advanced Science in Organic Chemistry: Abstracts-Crimea, - 2006.-P.75.

12. Хайруллин Р.А. Новые органические аминосоединения, содержащие четырехкоординированный атом фосфора / Р.А. Хайруллин, М.Б. Газизов, А.И. Алехина, Л.Р. Багаува, Р.Р. Шагидуллин, В.В. Зверев, И.А. Литвинов, Ш.К. Латыпов, О.Г. Синашин // XVIII Менделеевский съезд по общей и прикладной химии: – Тез.докл. – Москва, - 2007. С.495.

Соискатель



Алехина А.И.

Заказ 98

Платье 80 руб.

10-